

[Nyomtatás](#)

Az agyműködés lényegének megértéséhez vihet közelebb a magyar mikroszkóp  
2008. március 17., hétfő, 9:17

**Sok évvel a világ előtt járnak a magyar kutatók a 3-dimenziós mikroszkóp fejlesztésében. A műszer egyre hatékonyabb változatai gyorsabb, pontosabb és élesebb képet adnak biológiai folyamatokról, mint a jelenleg használt mikroszkópok. Főképp azt szeretnék vizsgálni vele, hogyan "beszélgetnek" az idegsejtek az agyban - az új érzékelési mód paradigmaváltást jelenthet az agykutatásban.**

Mint arról korábban röviden beszámoltunk, magyar kutatóknak sikerült elsőként a világon háromdimenziós mikroszkópot készíteniük. Az [origo] Rózsa Balázst, a mikroszkóp fejlesztését vezető fiatal kutatót, a Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet munkatársát, és Vizi E. Szilvesztert, az MTA elnökét kérdezte.

**- Próbálkozott-e már más is a világon háromdimenziós mikroszkóp kifejlesztésével, vagy maga az ötlet is forradalmian újszerű volt és a ti fejetekből pattant ki?**

Még 2000 környékén merült fel először bennem az ötlet, hogy szükség lenne újfajta három-dimenziós (3D-s) mérési technológiákra, ha meg akarjuk érteni az agyműködést. Mint minden kezdet, ez is nehezen indult. Az egyetem mellett sokat dolgoztam, mintegy három év alatt teremtettem elő azt az összeget, amelyből az első, már működő prototípust megépítettem. Az, hogy fejlesztéseink ilyen sikeresek lettek, Vizi E. Szilveszter professzor úr, a tanítómesterem támogatásának köszönhető. Ő tette lehetővé, hogy Magyarországon egy alapvetően új kutatási irányzat, egy úgynevezett kétfoton-fejlesztőlaboratórium munkája indulhasson el. Emellett eredményeink nagyban köszönhetők tanítványomnak, Katona Gergelynek, aki alapvető új ötletekkel járul hozzá munkánkhoz. Persze időközben másoknak is eszébe jutott a világon az elképzelés a mikroszkópról, hiszen ki ne szeretne 3D-ben mérni! Jelenleg már három-négy csapatról tudunk, akik szintén dolgoznak 3D-s mikroszkópon, és vannak közöttük olyanok is, akik valóban jó minőségű eszköz létrehozása felé tartanak. Ám jelenlegi ismereteink szerint sok évvel előttük járunk.

**- Ha egyszer 3D-ben mindenki szeretne mérni, hogyan lehetséges, hogy csak a 2000-es években indultak meg a fejlesztések?**

Először is fontos kiemelni, hogy korábban is tudtak 3D-ben mérni, de míg a korábbi technológiákkal egy megfelelő minőségű, vagyis jó jel/zaj viszonyú kép elkészítéséhez percekre volt szükség, addig az általunk kifejlesztett technológiákkal ugyanazt a minőséget a másodperc ezredrésze alatt, mintegy 4-5 nagyságrenddel gyorsabban el lehet érni. Ez azért fontos, mert ez az a sebességhatár, amelyet átlépve már lehetővé válik az agy gyors fiziológiás aktivitásának a mérése. Tíz évvel ezelőtt ezt a projektet még nem lehetett volna megvalósítani, mert az elektronika, az optika, a számítástechnika és a nemlineáris mikroszkópiai módszerek robba-násszerű fejlődésének szorzata még csak most érte el azt a színvonalat, ami ezt lehetővé tette. Maga a mikroszkóp az úgynevezett kétfoton-effektus alapján működik. Ezt a kvantummechanikai jelenséget még 1931-ben fedezték fel, és először a kémikusok foglalkoztak vele behatóbban a 60-as években. Egészen a 90-es évekig, egy Denk nevű német fizikus Science cikkéig kellett várni arra,

hogy a kétfoton-technológiát a mikroszkópiában is használják.

**- Az előbb említetted, hogy sok évvel és szemponttal mások előtt jártok. Mely dolgokban?**

Három fontos dolog van, amiben a mi mikroszkópunk jobb, mint most bárki másé a világon. A hagyományos pásztázó mikroszkópokkal a feltérképezésre váró agyszeletnek egyszerre csak egy nagyon kicsi területét lehet megvizsgálni, és azt is csak síkban. A térbeliséget csak úgy lehet érzékelni, ha a mintán szépen lassan sok-sok mérést hajtanak végre úgy, hogy a mintát közben emelik és süllyesztik, vagy az objektívet mozgatják. Ez egyfelől nagyon lassú, másfelől csak egy-egy sejtről ad információt és azt is eltérő időpillanatokban. Mi a kétfoton-effektust felhasználva olyan elveket és trükköket alkalmaztunk, amelyekkel nincs szükség erre a mechanikai mozgatásra, hiszen a mikroszkópunk a mintát egyazon időpillanatban vastagságában is átfogja. A másik, talán még ennél is fontosabb vívmányunk a mérés idejének lerövidítése, mint azt már említettem. Végül a harmadik előnyünk az, hogy ezt a négy nagyságrenddel gyorsabb, valódi térbeliséget adó mérést rendkívül jó felbontással tudjuk végrehajtani. Emellett számtalan előnye van mikroszkópjainknak, például sokkal nagyobb az érzékenyséjük, valamint az a nagyon rugalmas, felhasználóbarát vezérlőprogram, amit Katona Gergely írt hozzá.

**- Készen van a mikroszkóp, vagy van még rajta mit fejleszteni?**

Igazából nem egy mikroszkópot készítünk egyszerre, összesen már három verziónk van. A fényképen a második generációs, legújabb készülékünk látható. Az első verzió, amin jelenleg is folynak mérések, már több mint egy éve működik, de még csak 7 mikrométeres vastagságban tudott szkennelni; a második verziónk már 20 mikrométer mélyen lát bele a mintába (*a mikrométer a milliméter ezredrésze - a szerk*). Ezek a számok laikus számára valószínűleg nagyon kicsiny értékeknek tűnhetnek, ám már ekkora tartományba is nagyon sok idegsejt, illetve idegsejtnyúlvány fér bele, pláne, ha ügyesen vágjuk az agyszeletet. Már így is sokféle biológiai kísérlethez nagyon jól használható a mikroszkóp, de ez még mindig nem az, amit mi igazából szeretnénk. A legmerészebb álmaiban minden agykutató azt szeretné, hogy tetszőlegesen betolhasson egy állatot vagy embert a mikroszkópba műtét közben, és megnézze mondjuk a hippocampus működését. Persze ettől még messze vagyunk, de mégiscsak ez az az út, amin haladunk. Nyár közepére készül el a mikroszkóp harmadik verziója, amely egy körülbe-lül 800x800 mikrométeres területet már 200 mikrométeres vastagságban fog tudni szkennelni.

**- Hányan vettek részt a fejlesztésben?**

Alapvetően ketten vesszük a fejlesztéseket Katona Gergellyel. Mint a témavezető, többnyire én találom ki mikroszkópjaink koncepcióját, tervezem és építem az optikát, mechanikát és az elektronika egy kis részét, míg Gergely a programozást és az elektronikai tervezéseket végzi, világszínvonalon. Gyakorlatilag az egész mikroszkópot saját kezűleg építjük.

**A mikroszkóp, amelyhez komplett elektrofiziológiai mérőállomás és saját fejlesztésű vezérlő- és feldolgozóprogram is tartozik (Forrás: Rózsa Balázs/KOKI)**

Olyan darabokból van összerakva, amelyeket vagy mi magunk fejlesztünk, vagy megveszünk a kereskedelmi forgalomban. Fejlesztéseink nem lennének sikeresek, ha nem állna mögöttünk egy elektronikusokból - Vági András, Engárd Ferenc -, fizikusokból - Szipócs Róbert, Fekete Júlia -, gépészekből - Valenta László, Volosin

Tibor - álló, multidiszciplináris fejlesztőcsapat. Legújabb találmányunkat pedig Maák Pál optikai tervezőmérnökkel közösen készítjük. Az a jó fejlesztéseinkben, hogy egészen elemi szintről építjük fel moduláris mikroszkópjainkat, minden a mi kezünkben van, ezért nagyon megbízhatóan működnek a rendszereink, hiszen ismerjük minden porcikájukat. Mi olyan kutatók-fejlesztők vagyunk, hogy ha egyszer megalkottunk valamit, akkor az működik is, nem csak "működget". Külső kollaborációink közül ki kell emelnem, hogy októbertől Rátai Dániellel közösen egy 3D-s számítógépes munkakörnyezetet fejlesztünk, amely nemcsak megjeleníti 3D-ban a mikroszkóp által mért adatokat, hanem egy valódi 3D-s interakciót tesz lehetővé a mikroszkóp és a kutató között.

#### **- Rendkívül drága lehet egy ilyen eszköz. Honnan van rá pénz?**

Egy ilyen mikroszkóp ára jelenleg 80-100 millió forint körül van. Azt természetesen nem engedhetjük meg magunknak, hogy kutatási célra ilyen méregdrága eszközöket vegyünk meg, ehelyett anyagköltségben felépítjük mi magunk. Emellett Magyarországon képtelenség lenne ilyen projekteket finanszírozni, ha nem működtetnék intézetünkben Spin-off vállalkozásunkat. Már eladásra is gyártunk 2D-s mikroszkópokat, amelyeknek az árát száz százalékban vissza-forgatjuk a kutatásainkba. Annak, hogy saját magunk végezzük fejlesztéseinket, megvan az előnye és hátránya is. Előnye, hogy nagy tapasztalatra teszünk szert, és egyre jobb minőségű eszközöket vagyunk képesek gyártani a saját kutatási céljainkra is. Ellenben hátrány, hogy sok időt veszítettünk el, és a kutatói pályán nagyon fontos publikációs tevékenységgel lassabban haladtunk. Ám önmagában fejlesztéseinket nincs értelme külön közölni. Célunk inkább az, hogy fejlesztési eredményeink felhasználásával alapvetően új kérdésekre találjunk válaszokat az agykutatás témakörében, és ezeket magas szintű szakmai lapokban publikáljuk. Részben fejlesztéseink eredményének köszönhetően intézetünkben felépítettünk egy biológusokból - Kaszás Attila, Túri Gergely - és orvosokból álló csapatot, amellyel remélhetőleg sikeresen törünk be a rangos nemzetközi szaklapokba neurofiziológiai munkáinkkal.

#### **- Milyen kutatási feladatokat szeretnétek az új mikroszkóppal megvalósítani?**

Két fő projektünk van. Az egyikben arra keressük a választ, hogy egyetlen idegsejt nyúlványaiban milyen matematikai műveletek zajlanak, amikor egy új információ keletkezik, illetve ennek milyen fiziológiai folyamatok állnak a háttérben. Konkrét példaként: vizsgáljuk az idegsejt nyúlványaiban terjedő aktív elektromos hullámokat, ezek keletkezését, tér-időbeli összegződését. Másrészt meg akarjuk érteni, hogy hogyan szerveződik ezen elemi folyamatokból neuronok egész hálózatának működése.

<http://video.hu/flvplayer.swf?v=vMRR2poK5GdePNAF>

#### **A rövid felvétel egy idegsejtnyúlványról készült (forrás: Rózsa Balázs, Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet)**

**- Vizi E. Szilveszter, a kutatócsoportotok vezetője szerint "a biológiai kutatások egyik legnagyobb gondja, hogy csak rendszerekben tudnak gondolkodni, amelyek nem adják vissza a folyamatok élettani háttérét. Különösen problémás ez az agykutatás területén. Ez az oka annak, hogy az agykutatás egy jó ideje**

## **tulajdonképpen egy helyben áll." Mire utalhatott a professzor úr utóbbi mondata?**

Nagyon sokat haladtunk előre az agykutatásban az apró részletek megértésében, de a lényegi dolgokhoz nem jutottunk közelebb. Az agy tér-időbeli mintázatairól csak nagyon felületes információink vannak. Látunk apró részleteket, de azok sehogy sem állnak össze egységes képpé. Mi történik akkor például, amikor felemelem a karom? Hány sejt, illetve sejtnyúlvány kell ahhoz, hogy ezt a motivációt letárolja? Hány, hogy végrehajtsa ezt az utasítást? Hol és hogyan aktiválódnak ezek? Mi történik akkor, amikor gondolkodunk? Nagyon sok részletet ismerünk, de nincsenek meg a megfelelő technikák, hogy kellő tér-idő felbontást adjanak az agyról. Ha nyárra elkészül az új mikroszkópunk, akkor már 300 sejt aktivitását és bonyolult aktivitásmintázatát tudjuk mérni egyszerre. Néhány tizedmásodperc múlva pedig másik 300-ét.

\* \* \*

## **Az idegsejtek beszélgetését vizsgálják az új eszközzel**

*Vizi E. Szilveszter, az MTA elnöke, a háromdimenziós mikroszkópot fejlesztő kutatócsoport vezetője az új találmánnyal kapcsolatban a következőket mondta az [origo]-nak:*

"Az agykutatás egyik legizgalmasabb kérdése az, hogyan képesek a központi idegrendszer különböző ideghálózatai egymással beszélgetni. Hogyan befolyásolják a gyógyszerek az információáramlást, mi romlik el az átvitelben egy-egy betegség kialakulása során. Már sok mindent sikerült megfejtünk eddig is, ám a jelenlegi vizsgálati módszerek még mindig nem adnak kellő lehetőséget arra, hogy az idegsejtek közötti kommunikációt teljesen átlássuk. Felvettem, hogy elképzelhető-e a már rutinszerűen használt kétdimenziós pásztázó mikroszkóp helyett egy háromdimenziósat készíteni. Rózsa Balázs és Katona Gergely, ez a két hihetetlenül tehetséges fiatalember még PhD hallgató volt 2002-ben, amikor nekikezdték a feladatnak. Később csatlakozott hozzájuk másik három fiatal kutató is. Nagyon nehezen haladtunk előre, mert a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal az első két pályázatunkat visszautasította, így külföldi grandekből kellett a fejlesztést finanszírozni. 2007-re, elsőként a világon megalkottuk a háromdimenziós mikroszkópot, amely nemzetközi szabadalmat kapott. 2008-ban már az NKTH-tól is jelentős támogatást kaptunk. A kis csapat, amely a találmányt fejlesztette, csupa rendkívül tehetséges fiatalemberből áll, és meggyőződésem, hogy rajtuk kívül még nagyon sokan vannak hasonlóak. Mint ahogy a XX. század elején is hatalmas talantumok születtek Magyarországon, elég csak Teller Edére, Szent-Györgyi Albertre vagy Neumann Jánosra gondolni, meggyőződésem, hogy a XXI. század elején is ugyanez a helyzet Magyarországon.

*Kérdésünkre, hogy milyen kutatási célokra fogják használni a mikroszkópot, Vizi E. Szilveszter a következőket válaszolta:*

A szinaptikus, tehát a szoros anatómiai kapcsolatok révén hihetetlenül gyorsan megvalósuló információterjedés nagyon fontos szerepet játszik az agyműködésben, ám létezik az idegsejtek közötti kommunikációnak egy másik formája is, a nem-szinaptikus ingerületátvitel, amelyet én ismertem fel és dolgoztam ki. *(Az elméletet leíró dolgozat ún. Citation classic, vagyis idézettségi klasszikus lett, tudományterületének a világon egyik legtöbbet idézett dolgozata - a szerk.).* A nem-szinaptikus információterjedés esetén a kémiai anyag diffúzióval jut el egyik agyterületről a másikra, így sokkal lassabb, ám annál tartósabb hatást fejt ki. Ezzel magyarázható például a depresszió tartóssága és sok minden más. Míg a szinaptikus kapcsolatokat leginkább vezetékes telefonhálózathoz hasonlíthatnám, amely két pont között létesít kapcsolatot, addig a hatalmas

agyterületeket befolyásoló nem-szinaptikus beidegzéseket a rádióhullámok révén történő üzenetküldéshez. Így egyetlen sejt vagy egy neuronhálózat számtalan idegsejttel, nagyon sok ideghálózattal létesíthet kapcsolatot. Ennek vizsgálatára lesz kiválóan alkalmas az új eszköz.

[origo]

**A cikket az alábbi címen találja az [origo]-ban:**

<http://origo.hu/tudomany/20080317-3ds-mikroszkop-a-kiserleti-orvostudomanyi-kutatointezetbol-uj-korszak-az-idegsejtek.html>